

乙 第 号

中川 隆志 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

	委員長	教授	木村 文則
論文審査担当者	委員	教授	彦惣 俊吾
	委員(指導教員)	教授	野上 恵嗣

主論文

Anticoagulant effects of protein C, protein S, and antithrombin levels on the protein C pathway in young children

新生児、乳幼児における PC 経路でのプロテイン C、プロテイン S、アンチトロンビンの抗凝固作用

Takashi Nakagawa, Kenichi Ogiwara, Hitoshi Tonegawa, Yukihiro Takahashi,
Toshiya Nishikubo, Keiji Nogami

International Journal of Hematology. 119:196-204, 2024.

論文審査の要旨

プロテイン C (PC) 経路はトロンビン/トロンボモジュリン複合体により活性化される PC に加えて抗凝固因子 [プロテイン S (PS)、第 V 因子] が関与し、アンチトロンビン (AT) 経路とともに主要な抗凝固機能を果たす。しかし、新生児期から乳幼児期にかけての PC 経路機能全体の変動はあまり理解されていない。本研究は、Protac (PC 活性化作用を有する蛇毒) を被検血漿に添加し、添加前後の血漿トロンビン生成(TG)の変化を ThromboPath®で測定し、新生児から幼児期の PC 経路機能が果たす役割を評価した。凝固/抗凝固検査 (PT-INR、PC、PS、AT) と Protac 誘発性凝固阻害率 (PiCi%) の相関も評価した。PiCi%は年齢とともに増加していき、Protac 添加前後 TG の 2 次元マップにより健常血漿の分布はワルファリン治療血漿や先天性血栓症と異なる分布を示した。PiCi%は新生児期では PS、乳児・幼児期は PC と有意な相関を示した。以上の結果から、2 次元マップは PC 経路機能低下時の病態識別が可能であるとともに、本法は小児 PC 経路機能の特徴と Developmental Hemostasis の理解に極めて有用であった。これらの知見は新生児・小児領域の止血血栓機構と病態解明と治療を考える上で、大変意義のある重要な研究であると考えられる。公聴会では発表もしっかりなされており、数多くの質問 (Thrombopath と PC/PS の関係、抗凝固・凝固バランスの意義と生理的バランスの病態や治療への応用、本法の原理、新生児 PiCi%と PS の関係、治療介入時の PiCi%評価の可能性) に対し、的確に考察も加えながら十分に回答された。以上より、主論文の内容と公聴会での発表、参考文献と合わせて、審査委員すべてが適と判断し、医学博士の学位に値する研究であると考えられる。

参 考 論 文

1. Screening of the protein C pathway abnormality-related thrombophilia by using thrombomodulin-mediated tissue factor-triggered clot waveform analysis
Naoki Hashimoto, Kenichi Ogiwara, Naruto Shimonishi, Takashi Nakagawa, Yuto Nakajima, Shoko Furukawa, Masahiro Takeyama, Keiji Nogami.
Eur J Haematol. 2022 Jul;109(1):100-108. doi:10.1111/ejh.13777.
2. Protein C pathway in preterm birth with chronic lung disease: Prospective study
Tomoyuki Kamamoto, Yuto Nakajima, Yumiko Uchida, Takashi Nakagawa, Hitoshi Tonegawa, Yuki Tani, Eri Nishimoto, Yukihiro Takahashi, Toshiya Nishikubo, Keiji Nogami. Pediatrics International 2022 Jan;64(1):e15221.
(doi.org/10.1111/ped.15221)

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに発達・成育医学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

令和6年6月11日

学位審査委員長

女性生殖器病態制御医学

教授 木村 文則

学位審査委員

循環器病態制御医学

教授 彦惣 俊吾

学位審査委員(指導教員)

発達・成育医学

教授 野上 恵嗣